文章编号:1000-5404(2005)11-1175-04

论著

# 肾移植术后尿 TGF-β1 与移植肾功能关系的临床研究

肖 亚,张艮甫,王平贤,黄赤兵,范明齐,冯嘉瑜,方针强 (第三军医大学新桥医院泌尿外科,全军肾脏病中心,重庆 400037)

**提 要: 目的** 探讨肾移植受者早期尿转化生长因子 beta1(TGF-beta1)与远期肾功能的关系。**方法** 1999 年 8 月至 2001 年 6 月期间对肾移植术后满 1 年、肾功能正常的患者检测血、尿 TGF-beta1 浓度,并对上述患者进行 3 年以上的前瞻性观察,对观察期内肾功不全的患者,活检明确是否为慢性移植肾肾病(CAN)。共有 134 例患者完成了全程随访,其中有 16 例诊断为 CAN 的患者,比较 CAN 患者与非 CAN 患者在肾移植 1 年时的血、尿 TGF-beta1 等有无差异;分析术后 1 年时尿 TGF-beta1 浓度与远期肾功能的关系。**结果** 上述 134 例患者,术后 1 年时尿 TGF-beta1 浓度为:(135.6 ~ 442.3) pg/mg·Cr,其中,尿 TGF-beta1 浓度高的患者,在 3 年观察期内 Ccr 减损量明显大于尿 TGF-beta1 浓度低的患者($P < 0.01$);CAN 患者在肾移植 1 年时,尿 TGF-beta1 浓度(398 ± 33.5) pg/mg·Cr 明显高于非 CAN 患者(182.7 ± 40.2) pg/mg·Cr($P < 0.01$);非 CAN 与 CAN 患者,血 TGF-beta1 浓度分别为(32.1 ± 4.7)和(31.9 ± 4.8) ng/ml,两者比较差异不显著($P > 0.05$)。**结论** TGF-beta1 可能在 CAN 的发生过程中起着重要的作用,CAN 患者在肾功能异常前尿 TGF-beta1 已显著升高,肾移植后早期检测尿 TGF-beta1 对远期肾功能具有预测作用。

**关键词**: 肾;移植;肾病;转移生长因子
**中图法分类号**: R334.1; R446.12; R692 **文献标识码**: A

# Predictive effects of TGF-beta1 on long-term renal allograft function after transplantation

XIAO Ya, ZHANG Gen-fu, WANG Ping-xian, HUANG Chi-bing, FAN Ming-qi, FENG Jia-yu, FANG Zhen-qiang (Renal Diseases Research Center, Department of Urinary Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract: Objective** To determine the association between urine transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) concentration and long-term renal allograft function. **Methods** From August 1, 1999 to June 30, 2001, renal recipients who had performed kidney transplantation for one year with normal renal functions were investigated. The blood and urine TGF-beta1 concentrations were tested in an interval of at least 6 months. Three years later, a total of 134 cases had been followed up for the whole investigation. Correlation between the renal functions (creatinine clearance rates) and the urine TGF-beta1 relative concentrations after 1 year of renal transplantation were determined. Out of the 134 cases, 16 renal recipients were diagnosed as chronic allograft nephropathy (CAN), whose blood and urine TGF-beta1 concentrations and other factors were compared with those of the normal renal recipients who had no CAN. **Results** There were a positive correlation between long-term renal functions (loss of creatinine clearance rates) and urine TGF-beta1 relative concentrations after 1 year of renal transplantation. One year after renal transplantation, the urine TGF-beta1 concentrations of CAN and non-CAN recipients were 182.7 ± 40.2 and 398 ± 33.5 pg/mg respectively ($P < 0.01$). The blood TGF-beta1 concentrations of CAN and non-CAN recipients were 32.1 ± 4.7 and 31.9 ± 4.8 ng/ml respectively ($P > 0.05$). **Conclusion** The findings suggest that urine TGF-beta1 is significantly higher before renal dysfunction in patients with CAN. The level of urine TGF-beta1 in early stage after renal transplantation can be a predictor of long-term renal functions.

**Key words**: kidney; transplantation; nephropathy; TGF-beta1

由于免疫抑制剂的发展和临床移植水平的提高,肾移植近期效果已得到了显著的改善。然而,尽管应用了预防急性排斥反应足量的免疫抑制剂,肾移植远期效果却未能得以相应的提高,移植肾的平均半寿期仍徘徊在 7 ~ 10 年,这主要是因为慢性移植物肾病(chronic allograft nephropathy, CAN)导致了不少患者于

**作者简介**:肖 亚(1976-),男,湖南省长沙市人,硕士,医师,主要从事器官移植和肾肿瘤方面的研究,发表论文 6 篇。电话:(023)68774617
**通讯作者**:张艮甫,电话:(023)68755624
**收稿日期**:2005-03-10;**修回日期**:2005-04-21

肾移植数月、特别是1年或数年后，肾功能进行性减退，最终移植肾功能衰竭、恢复透析。在组织学上CAN呈现出以细胞外基质沉积、间质纤维化、肾小管萎缩为特点的各种非特异性的病理改变[1,2]。转化生长因子(transforming growth factor beta1, TGF-beta1)是一个关键的纤维发生因子，其过度表达，在许多疾病中引起了不可逆的组织纤维化[3]。有研究表明，TGF-beta1在CAN的发生过程中可能也起着重要的介导作用[4]。本研究旨在探讨肾移植术后早期血、尿TGF-beta1浓度与远期移植肾功能的关系，为临床早期诊断和防治CAN提供方法与依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

1.1.1 肾移植患者术后免疫抑制剂使用方案 我院肾移植后最初3~5 d使用甲基强的松龙针剂500 mg 1/d静脉注射；能进食后即开始口服霉酚酸酯(MMF)，1.0 g/d；当血肌酐(Cr)≤250 μmol/L时，给予环孢素A(CsA)8 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$或普乐可复(FK-506) 0.15 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$，均分为2次口服，以后根据血药浓度逐渐减量；泼尼松(Pred)维持量为10~15 mg/d。

1.1.2 检测血、尿TGF-beta1浓度 以“双抗夹心ELISA法”检测血、尿TGF-beta1浓度。根据尿肌酐(Cr)计算出尿TGF-beta1的相对浓度。

尿TGF-beta1的相对浓度：用尿Cr值对TGF-beta1浓度进行校正，即尿TGF-beta1的相对浓度 = 尿TGF-beta1/尿Cr，单位为pg/mg。

人TGF-beta1 ELISA试剂盒购自晶美生物工程(北京)有限公司。

1.1.3 慢性移植肾肾病(CAN)的诊断标准 对血清肌酐(Cr)异常升高(Cr > 114 μmol/L)的患者，通过以下步骤明确是否为CAN。① 临床表现：血Cr异常升高发生在肾移植至少6个月以后，以甲基强的松龙等激素冲击治疗和调整免疫抑制剂等处理后肾功无好转，并且以后移植肾功能呈现出进行性减退的趋势。② 辅助检查：通过移植肾B超、CsA或FK506血药浓度检测等，初步排除急性排斥反应、急性环孢素A中毒、梗阻/返流、肾血管狭窄、感染等可导致肾功能慢性损害的有着明确原因的疾患。③ 移植肾穿刺与组织学检查：对上述患者常规作移植肾穿刺活检，根据“Banff 97”分类标准，在组织学上移植肾没有急性排斥反应、急性环孢素A中毒、肾小球肾炎复发等特征性的病理改变，而是呈现出以间质纤维化、肾小管萎缩等为特点的各种非特异性病理改变。

### 1.2 研究对象

我院1999年8月至2001年6月术后满1年、且移植肾功能正常的患者至少为186例(因少数病人失去联系)。对上述患者检测血、尿TGF-beta1浓度，并进行3年以上的前瞻性观察，观察期内每1~3个月检测1次肾功能、每6个月检测1次血TGF-beta1浓度，计算出肌酐清除率(Ccr)；对血Cr异常升高(Cr > 114 μmol/L)的患者，根据上述标准明确是否为CAN。3年后共有134例患者按上述要求完成了全程随访(CAN者则至明确诊断时为止)；其中16例诊断为CAN。

### 1.3 研究方法

分析上述患者术后1年时尿TGF-beta1与以后3年观察期内肌酐清除率(Ccr)减损量、肾功不全病例数之间的关系：Ccr减损量 = 术后1年时的Ccr - 3年后的Ccr(恢复透析者则为首次透析前的Ccr)。

134例患者术后1年时尿TGF-beta1浓度为：136.8~442.3 pg/mg，将其分成基本等同的A、B、C 3个区段：135.6~240.0 pg/mg、240.1~340.0 pg/mg、340.1~442.3 pg/mg，比较不同区段患者的Ccr减损量和肾功不全病例数有无差异。

比较CAN与非CAN患者在肾移植达1年时不同因素及检查结果有无差异：将16例CAN与118例非CAN患者比较肾移植达1年时血、尿TGF-beta1浓度以及年龄、性别、术后时间等方面有无差异。

动态观察、比较CAN与非CAN患者在3年观察期内血TGF-beta1浓度。

### 1.4 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用SPSS 10.0软件进行 $\chi^2$ 检验、$t$ 检验和方差分析($F$ 检验)。

## 2 结果

### 2.1 术后1年时尿TGF-beta1对远期肾功能的影响

结果显示：上述134例患者术后1年时尿TGF-beta1浓度为：135.6~442.3 (pg/mg)；在以后的3年观察期内有16例肾功不全；尿TGF-beta1浓度高的患者在3年观察期内，Ccr减损量明显大于尿TGF-beta1浓度低的患者、肾功不全的病例数也明显多于尿TGF-beta1浓度低的患者(表1)。

**表1 术后1年时尿TGF-beta1和以后3年内Ccr减损量与肾功不全病例数**

**Tab 1 Relation between urine TGF-beta1 levels after one year of renal transplantation and loss of Ccr and rate of renal dysfunction within 3 years**

| Urine TGF-beta1 (pg/mg) | $n$ | Case of renal dysfunction ($n$) | Loss of Ccr (ml/min) |
|---|---|---|---|
| Group A(135.6-240.0) | 66 | 2** | 5.2±4.8** |
| Group B(240.1-340.0) | 46 | 5* | 7.8±6.6** |
| Group C(340.1-442.3) | 22 | 9 | 16.9±10.5 |
| $F$ | - | - | 5.37 |
| $P$ | - | - | <0.01 |

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* group C

### 2.2 CAN与非CAN患者在肾移植达1年时不同因素及检查结果对比

结果显示：两组患者在肾移植达1年时，除尿TGF-beta1相对浓度不同以外($P<0.01$)，其他方面如年龄、性别、术后时间、血TGF-beta1浓度等均无显著差异($P>0.05$)。见表2。

### 2.3 CAN与非CAN患者在3年观察期内血TGF-beta1浓度态变化与比较

结果显示：约从肾移植2年后开始，CAN组的血TGF-beta1浓度开始明显大于非CAN组($P<0.01$)，而且进行性升高。见图1。

表 2　两组在肾移植达 1 年时不同因素及各检测结果比较

Tab 2　Clinical data after one year of renal transplantation in 143 patients

| Item | Cases of CAN ($n$ = 16) | Cases of non-CAN ($n$ = 118) | $P$ |
|---|---|---|---|
| Recipient age (year) | 31.9 ± 8.8 | 32.1 ± 7.9 | > 0.05 |
| Gender (F/M) | 7/9 | 51/67 | > 0.05 |
| Transplantation time (year) | 0.62 ± 0.33 | 0.65 ± 0.35 | > 0.05 |
| Ccr (ml/min) | 93.8 ± 5.3 | 93.6 ± 5.1 | > 0.05 |
| Blood TGF-beta1 (ng/ml) | 32.1 ± 4.7 | 31.9 ± 4.8 | > 0.05 |
| Urine TGF-beta1 (pg/mg) | 398 ± 33.5 | 182.7 ± 40.2 | < 0.01 |

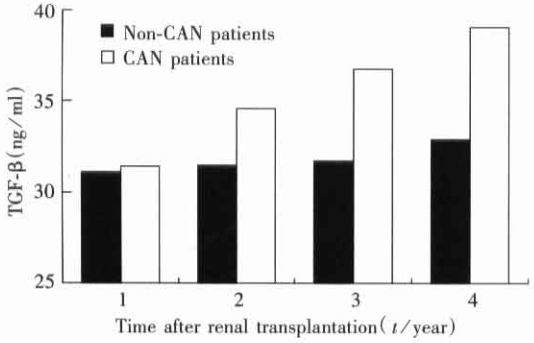



图 1　术后不同时期血 TGF-beta1 浓度比较

Fig 1　Comparison of blood TGF-beta1 in different time after renal transplantation

## 3　讨论

慢性移植肾肾病(CAN)是指同种异体肾移植数月、特别是 1 年或数年后，移植肾功能进行性减退，最终肾功能衰竭、恢复透析，在组织学上移植肾呈现出以间质纤维化、肾小管萎缩等为特点的各种非特异性病理改变。CAN 一般在肾移植 6 个月后才发生。这种移植物功能减退以往叫做慢性排斥反应，鉴于其发病原因涉及到免疫和非免疫因素，故更适宜用“慢性移植肾肾病”这一包容性更大的术语[4]。CAN 是削弱移植肾远期功能的主要原因[5]。目前 CAN 的发生原因和机制尚不清楚。

转移生长因子(TGF-beta1)是一个关键的纤维发生因子，TGF-beta1 的过度产生，在许多疾病中引起不可逆的组织纤维化[3]。TGF-beta 为双硫键结构的二聚体碱性蛋白，其两条相同的多肽链(各含 112 个氨基酸)以二硫键相连，分子量为 $25 \times 10^3$。TGF-beta 有 5 种异构体形式，分别为 TGF-beta1 ~ 5，而人体内只存在 TGF-beta1 ~ 3，其中以 TGF-beta1 量最多、活性最强。大量研究表明，在肾小球肾炎、糖尿病肾病、高血压引起肾小球损害等最终以细胞外基质积聚为特征的肾脏病中，都有过量的 TGF-beta1 表达。TGF-beta1 在肾脏内主要表达于肾小管和肾小球，在正常情况下肾脏内仅有微量的 TGF-beta1 表达[6]。有研究表明，给予正常大鼠以重组的 TGF-beta1，会导致其肾小球硬化的增加；给予 TGF-beta1 拮抗剂，可以延缓纤维化肾病的发展[7,8]；有人检测了糖尿病肾病患者肾动脉、肾静脉血中的 TGF-beta1，结果显示肾静脉血中的 TGF-beta1 大于肾动脉，可见至少增加的 TGF-beta1 是由肾脏局部产生的[9]。由此看出，肾脏细胞可能既是尿中 TGF-beta1 的丰富来源，也是 TGF-beta1 作用的主要目标[10]。鉴于细胞外基质沉积、间质纤维化也是慢性移植物肾病(CAN)的基本病理改变，因此，从理论上讲 TGF-beta1 在慢性移植物肾病的发生过程中可能发挥着作用，如果 TGF-beta1 在 CAN 中起介导作用，那么尿 TGF-beta1 应该是增多的。

在正常情况下，尿量的多少会随机体水量摄入的多少而改变，而尿中各物质(如 TGF-beta1)的含量也会因此而发生改变，为了克服这一不稳定因素，本试验参照尿中其它物质测定时所常采用的惯例，即以尿 Cr 含量为参照对其进行校正，以此计算出尿中 TGF-beta1 的相对含量，即 TGF-beta1/尿 Cr。

该研究结果显示：① 肾移植患者术后 1 年时的尿 TGF-beta1 相对浓度高的患者，在以后 3 年观察期内 Ccr 减损量明显大于尿 TGF-beta1 浓度低的患者、肾功不全的病例数也明显多于尿 TGF-beta1 浓度低的患者。② CAN 与非 CAN 患者在肾移植达 1 年时，除尿 TGF-beta1 相对浓度不同以外，血 TGF-beta1 浓度没有差异，患者其它自身因素如年龄、性别、术后时间等可能对尿 TGF-beta1 有影响的基本因素亦无差异。由此可以看出，尿 TGF-beta1 相对浓度与肾移植的远期功能有关，即尿 TGF-beta1 相对浓度高者其远期肾功能差；鉴于在术后 1 年时，CAN 患者尿 TGF-beta1 相对浓度明显升高，但血 TGF-beta1 浓度没有差异，即通过肾小球基底膜的 TGF-beta1 量没有增加，故尿中增加的 TGF-beta1 应该是来源于移植肾，而且这种增加至少与患者的年龄、性别、术后时间等因素无关。③ 血 TGF-beta1 浓度约在肾移植 2 年后才开始显著升高，这种升高明显晚于尿 TGF-beta1 相对浓度。从时间上看，血中升高的 TGF-beta1 可能是来源于移植肾，但对远期肾功能的预测血 TGF-beta1 不如尿 TGF-beta1 敏感。

肾功不全者，移植肾在组织学上均证实为以间质纤维化为特点的慢性移植物肾病(CAN)，如前所述 TGF-beta1 是一个关键的纤维发生因子，由此亦可间接提示 CAN 患者尿中增加的 TGF-beta1 可能与其肾脏的纤维化有关。

从本研究结果可以看出：TGF-beta1 在 CAN 的发生过程中可能起着重要的作用；CAN 患者在肾功能异常前尿 TGF-beta1 已显著升高；肾移植后早期检测尿 TGF-beta1 对远期肾功能具有预测作用。为此作者认

为,在临床肾移植工作中有必要定期检测尿 TGF-beta1,对尿 TGF-beta1 明显升高的患者应予以警惕和重视。研究如何阻断移植肾内 TGF-beta1 的表达,可能有着重要的临床意义。

**参考文献:**

[1] Morales J M, Andres A, Rengel M, *et al*. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 16 (Suppl 1): 121 - 124.

[2] Ishimura T, Fujisawa M, Isotani S, *et al*. Transforming growth factor-beta1 expression in early biopsy specimen predicts long-term graft function following pediatric renal transplantation[J]. Clin Transplant, 2001, 15(3): 185 - 191.

[3] Abdel Wahab N, Weston B S, Roberts T, *et al*. Connective tissue growth factor and regulation of the mesangial cell cycle: role in cellular hypertrophy [J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(10): 2437 - 2445.

[4] 王平贤, 王安静, 黄秀英, 等. 肾移植早期巨细胞病毒感染与慢性移植肾肾病关系的临床研究[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(6): 550 - 553.

[5] Densem C G, Mutlak A S, Pravica V, *et al*. A novel polymorphism of the gene encoding furin, a TGF-beta1 activator, and the influence on cardiac allograft vasculopathy formation[J]. Transplant Immunol, 2004, 13(3): 185 - 190.

[6] 张志成, 邓少丽. 肾移植术后巨细胞病毒检测的临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(9): 809 - 811.

[7] Citterio F, Pozzetto U, Romagnoli J, *et al*. Plasma levels of transforming growth factor-beta1 in renal transplant recipients receiving different immunosuppressive regimens[J]. Transplant Proc, 2004, 36 (3): 698 - 699.

[8] Amann K, Koch A, Hofstetter J, *et al*. Glomerulosclerosis and progression: effect of subantihypertensive doses of alpha and beta blockers[J]. Kidney Int, 2001, 60(4): 1309 - 1323.

[9] 王平贤, 张艮甫, 黄赤兵, 等. 肾移植后慢性移植物肾病患者的免疫抑制方案[J]. 第三军医大学学报, 2002, 24(12): 1460 - 1461.

[10] Houlihan C A, Akdeniz A, Tsalamandris C, *et al*. Urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with hypertension, type 2 diabetes, and elevated albumin excretion rate: effects of angiotensin receptor blockade and sodium restriction[J]. Diabetes Care, 2002, 25(6): 1072 - 1077.

(编辑　王　红)

# 个案与短篇

文章编号:1000-5404(2005)11-1178-01

## 手伸指肌腱火器性损伤后经交指样显微编织缝合术加玻璃酸钠防粘连治疗的效果

## Managing the firearm injury of extended tendon through cross-finger micro-weave suture plus sodium hyaluronate to prevent adhesion

贾全章,李　刚,陈庆贺,周宝才,于　洋,孙宗波,王淑珍,全　权　(解放军第 209 医院骨科,牡丹江 157011)

1998 年 1 月至 2004 年 1 月,我科采用显微外科技术行交指样编织缝合法,同时配合玻璃酸钠应用治疗手伸指肌腱损伤断裂、松弛或缺损,经 116 例临床应用,术后随访 2 ~ 5 年,结果术后功能良好,获满意效果。

### 1　资料与方法

#### 1.1　临床资料

本组男 89 例,女 27 例;年龄 20 ~ 55 岁,平均 36 岁。手伸指肌腱断裂 73 例,劳损松弛 38 例,火器伤肌腱缺损 5 例。发生在手背部 56 例,手伸指中央腱束部 48 例,手伸指侧腱束部 12 例。一期手术治疗者 82 例,二期手术治疗 34 例。

#### 1.2　治疗方法

对于手伸指肌腱松弛者,于手背部沿肌腱行纵弧形切口,探查见伸指肌腱完整,色泽正常,患指被动完全伸直位时发现肌腱扭曲松弛。采用自行设计的交指样编织紧缩缝合术,将患指置于完全伸直位,于腱扭曲部横行切断扁平的肌腱(三区内)。使断端重叠 10 mm,多余部分剪除。显微镜下纵行劈切肌腱达 10 mm,近端均分为 3 束,远端均分为 3 束,宽大的肌腱可分成 3 ~ 5 束,以保持腱扁平外形。然后使各束像两手指交叉样重叠编织在一起,显微镜下以 5 个 0 号无创伤缝线于近端和远端各缝 3 针,使腱束断端缝于腱体上,以玻璃酸钠(商品名施沛特)喷涂于缝合肌腱的周围,包埋所有的裸露腱纤维,然后仔细缝合腱周膜。术后伸指位石膏托固定 4 周,每于换药时或间隔 5 ~ 7 d 被动屈伸活动患指 2 ~ 4 次。

对于开放性断裂者,一期彻底清创术的同时按上述方法重建断裂的肌腱,但重叠 5 mm 即可。对于火器伤伴肌腱缺损者,一期清创后延期闭合创口,待创口愈合 3 周后,采用肌腱移植(一般阔筋膜或取掌长肌),同样按上述方法重建断裂的肌腱。

### 2　结果

手伸指肌腱外伤断裂 73 例、劳损松弛 38 例、火器伤肌腱缺损 5 例。术后随访 2 ~ 5 年,其中 102 例术后功能良好,无粘连,外观基本正常。仅有 14 例其中 10 例(5 例火器伤、5 例肌腱断裂术后感染)因粘连进行 2 次手术松解,2 例因患者不配合拆石膏过早致断裂,2 例松弛患者 2 年后复发松弛,经二次手术治愈。粘连二次手术松解率 8.62%。

(下转 1183 页)

作者简介:贾全章(1964 - ),男,黑龙江省哈尔滨市人,硕士,副主任医师,主要从事骨科外科、关节外科方面的研究,发表论文 16 篇。电话:(0453)8848004

收稿日期:2004-09-20;修回日期:2004-12-05